

ARSENAL

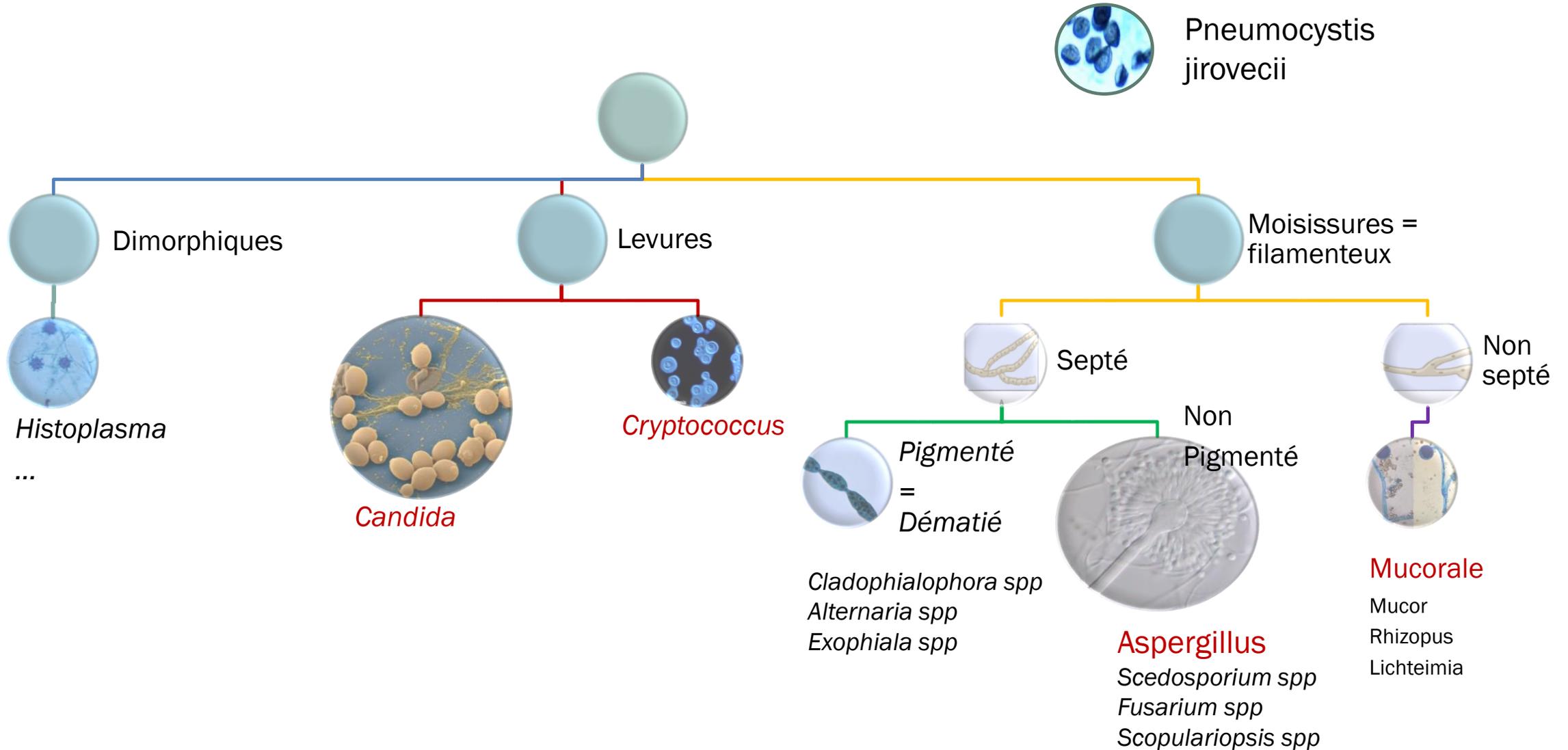
ANTIFONGIQUES

PR EMMANUEL FAURE

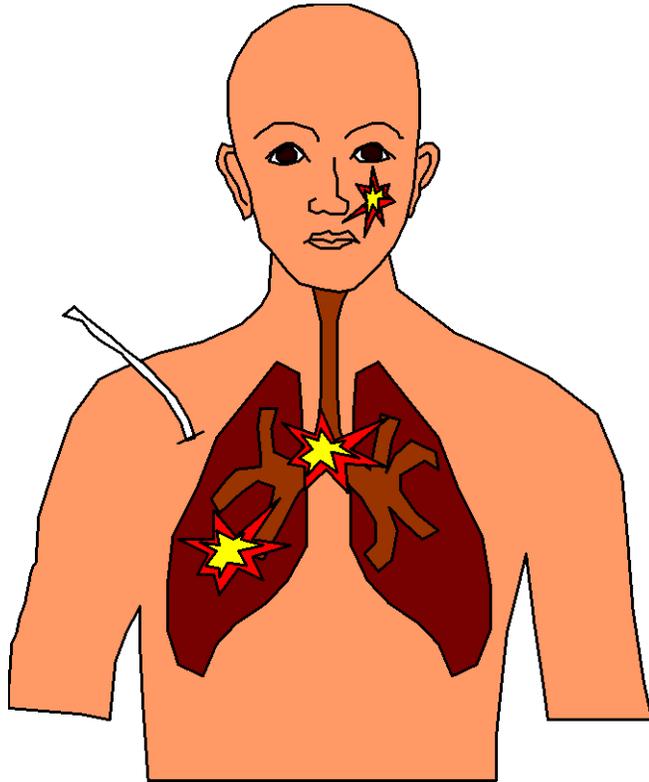
SERVICE UNIVERSITAIRE DE MALADIES INFECTIEUSES

CHU DE LILLE

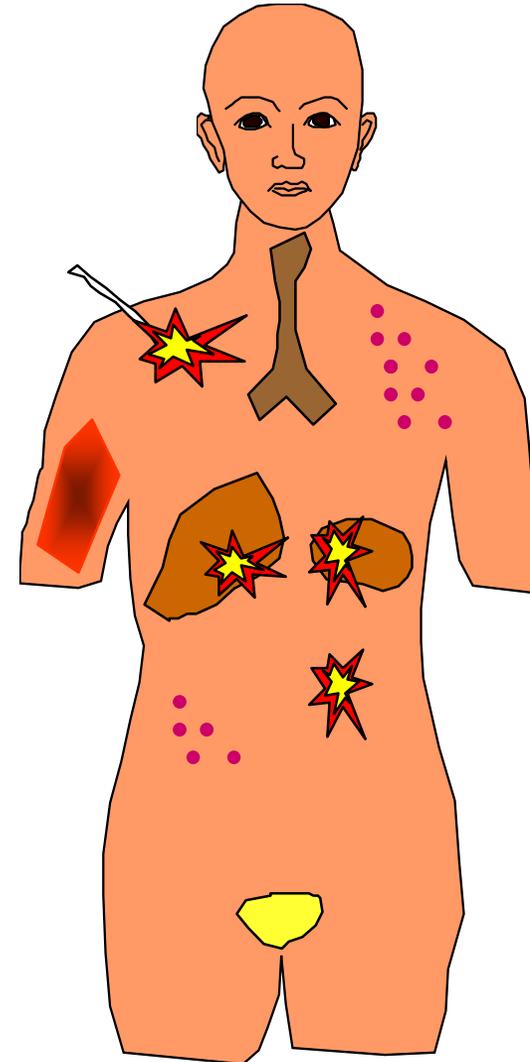
INTRODUCTION GENERALE



INTRODUCTION GÉNÉRALE



Filamenteux ou Moisissures
(aspergillus, mucorales, etc)



Non filamenteux ou Levures
(Candida, etc)

Les infections fongiques invasives (IFI)

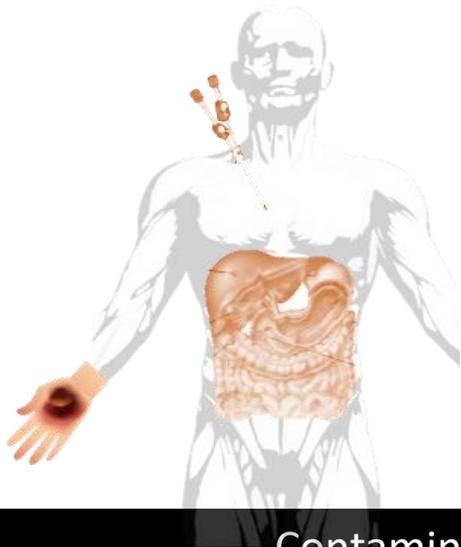
immunocompétent

IS post-agressive

immunodéprimé

Infections liées aux soins

communautaires



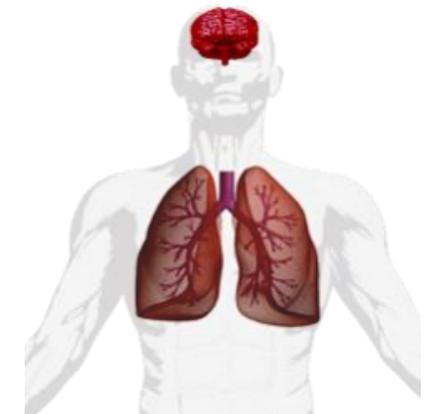
Candida spp.



Aspergillus



Mucorales



Contamination endogène
Levures

Contaminations environnementales
Moisissures

Les IFI : levures ou moisissures ?



Chirurgie digestive

Élévation des marqueurs

Fongémie sur KT - ECMO

Sepsis sous ATB
Brûlés

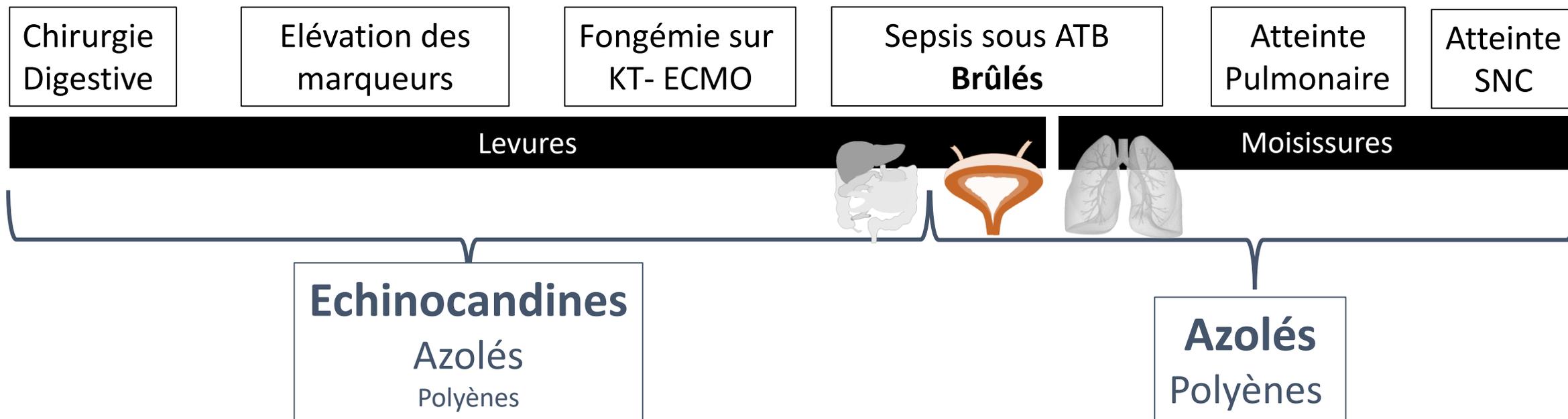
Atteinte Pulmonaire

Atteinte SNC

Levures

Moisissures

Traitement des IFI = vision simpliste .. simplissime



Piège : Distribution des Anti-fongiques dans les urines



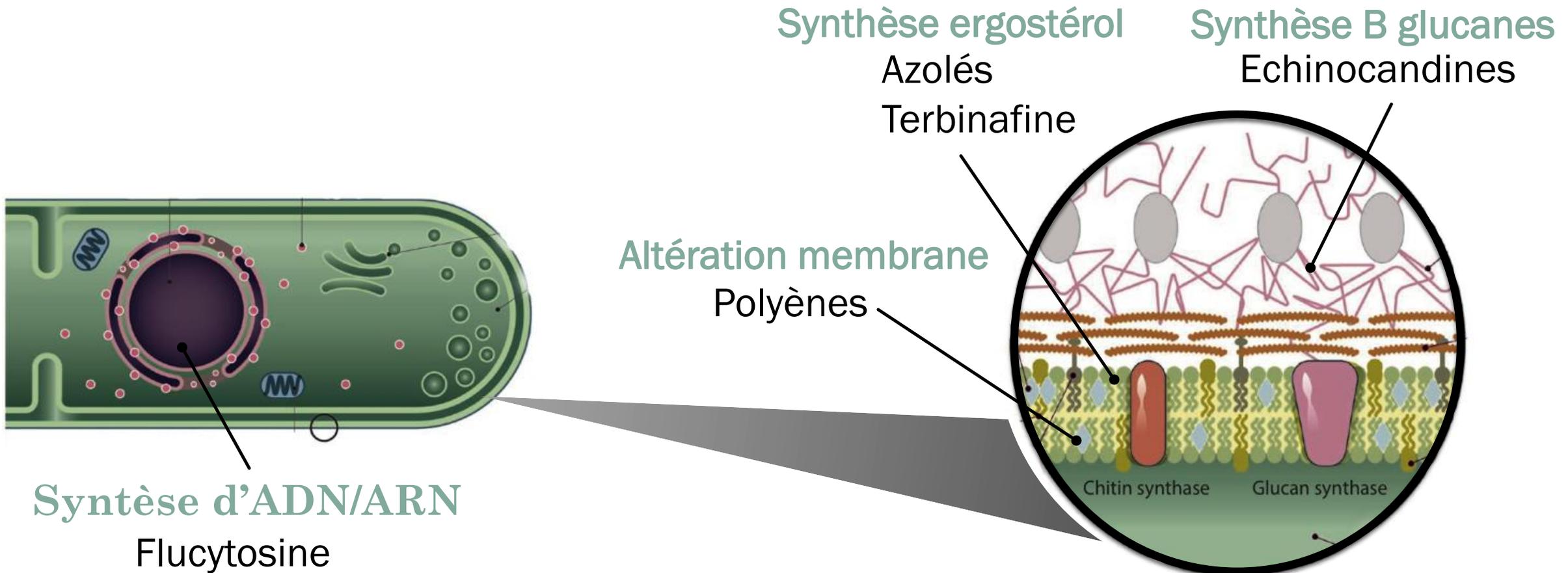
	Foie/ Rate	Rein	Intestin	Urine/ Vessie
D-AmB	+	+	+	+
L-AmB	+	+	+	-
5FC	+	+	+	+
FLU	+	+	+	+
EchinoC	+	+	+	-

Groll AH et al, *Advances in Pharmacol.* 1998

Ashley E et al, *Fungi*, 2019

Pitisuttithum PJ et al, *Antimicrob. Chemother.* 2005

MÉCANISMES D'ACTION DES ANTI-FONGIQUES



PHARMACODYNAMIQUE DES ANTIFONGIQUES

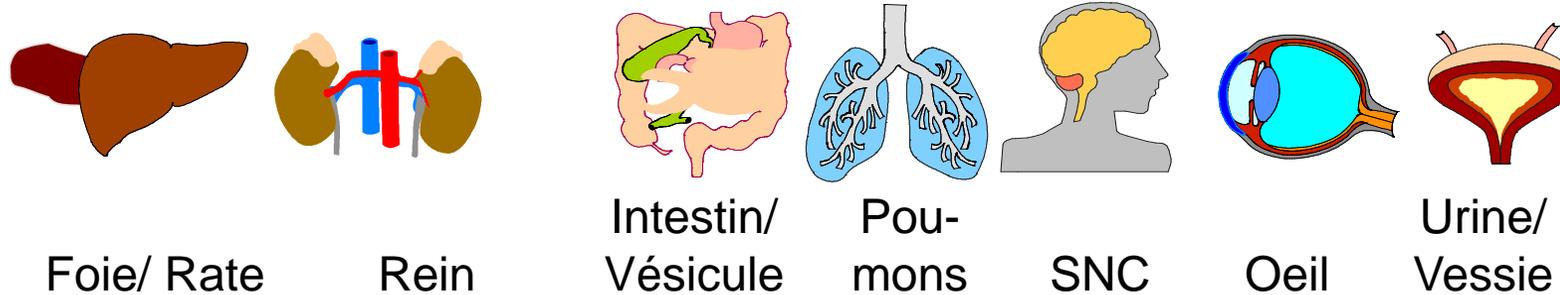
Famille	Conc. dépendant	Temps dépendant	<i>Aspergillus/ Candida</i>	Effet Post-antifongique
Azolés	/	AUC/CMI	Cide/Statique	long
Polyènes	C_{\max} /CMI	/	Cide	long
Flucytosine	/	T/CMI	-/Statique	court
Echinocandines	C_{\max} /CMI	/	Statique/Cide	long

PHARMACOCINÉTIQUE DES ANTIFONGIQUES

Compound	Mol wt ^a (particle size [μm])	Log D at pH 7.4	% Plasma protein binding	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₂₄ (mg · h/liter)	V _{ss} ^b (liters/kg)
Triazoles						
Fluconazole ^{c,d}	305	0.5	12	24–30	38	0.7
Itraconazole ^{e,f}	706	>5	99.8	34	8.7–25	11
Posaconazole ^c	700	2.15	>98	20–31	33–39	7–25
Voriconazole ^e	349	1.8	58	6	13	4.6
Polyenes						
AmBd (conventional amphotericin B) ^e	924 (<0.04)	–2.8	95–99	10–24	1–30	0.5–5
ABLC (Abelcet) ^e	924 (1.6–11)	–2.8	95–99	24	9.5–14 ± 7	1.12–8.8
L-AMB (Ambisome) ^e	924 (0.08)	–2.8	95–99	6–23	131 ± 126	0.11–0.7
Nucleoside						
5-Fluorocytosine ^{c,d}	120	–2.34	5	3–5	576, 1289 ^g	0.6–2.23
Echinocandins						
Anidulafungin ^c	1,140	–3.32	84–99	26	110.3	0.8
Caspofungin ^e	1,093	–3.88	97	9–11	57–96	0.15
Micafungin ^c	1,291	–1.62	>99	15–17	29.6 ± 4.6	0.24–0.39

dialysable

Pharmacocinétique : Traitement par voie générale

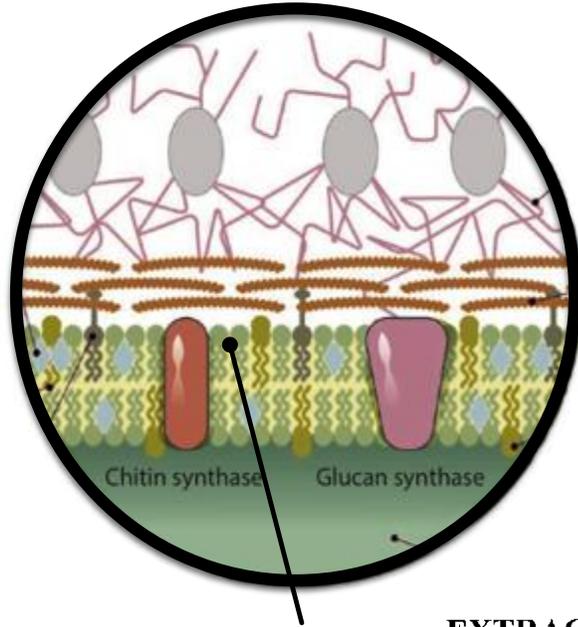


	Foie/ Rate	Rein	Intestin/ Vésicule	Poumons	SNC	Oeil	Urine/ Vessie
D-AmB	+	+	+	+	+	-	+
5FC	+	+	+	+	+	+	+
FLU	+	+	+	+	+	+	+
ITR	+	+	+	+	-	-	-
VOR	+	+	+	+	+	+	+/-?
POS	+	+	+	+	+	+/-	-
Echino	+	+	+	+	-	-	-

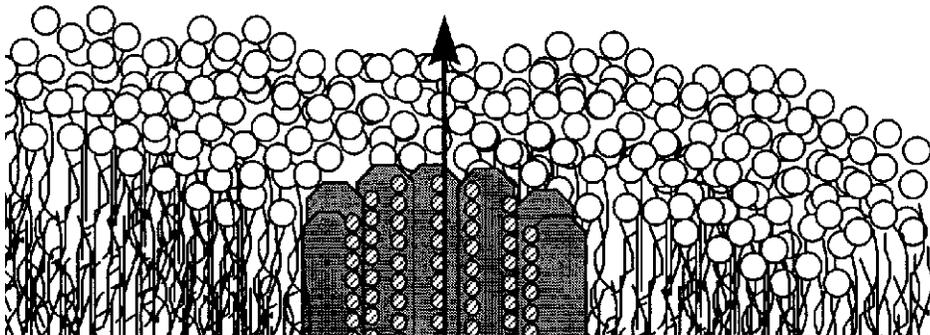
LES DIFFÉRENTES
FAMILLES
D'ANTIFONGIQUES



POLYÈNES : AMPHOTERICINE B



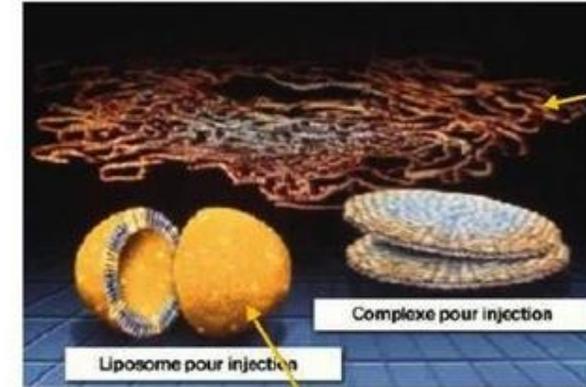
EXTRACELLULAR
MEDIUM



Ghannoum et al, CMR 1999

Résistance acquise exceptionnelle :

- ↘ / disparition/remplacement de l'ergostérol membranaire
- Modifications de paroi limitant l'accès à l'ergostérol?



Amphotéricine B
complexe lipidique
Abelcet®
1600 à 6000 nm

Amphotéricine B
dispersion colloïdale
Amphocil®
122 nm

Amphotéricine B
liposomale
AmBisome®
< 100 nm

Fongicide *in vitro* (CMI ≠ CMF)
CMI < 2 mg/L (0,1 - 1), « R » quand > 2

POLYÈNES : AMPHOTERICINE B

	AmB deoxycholate (Fungizone)	AmB liposomale (Ambisome)
El fréquents	A l'injection (cytokines pyrogènes) : Fièvre, Frissons, Céphalées, Troubles digestifs, Irritation veineuse, Courbatures, Collapsus cardiovasculaire/bronchospasme	Idem AmBd Fréquence moindre Meilleure tolérance rénale
	☒ K ⁺ , Mg ²⁺ Insuf. Rénale* (glomérulaire et tubulaire)	
	Cytopénies (thrombopénie ++, anémie)	
	± hépatique ± cardiaque (torsade de pointe) ± arachnoïdite	

AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE INTRA-VEINEUSE : PRECAUTIONS D'EMPLOI

AVANT

- **Respecter la dose-test** de 1mg (sur 20-30mn)
- **Co-Prscription**
 - Polaramine 1 ampoule
 - Paracétamol 1g
 - *Hydrocortisone 25 mg*
- Pour Ambisome® : reconstitution dans eau ppi puis injection dans G5% (filtre), ne pas sortir directement du réfrigérateur

PENDANT

- 2-6 h pour L-AmBL
- Suspension : à agiter chaque heure
- Pas de protection vis à vis de lumière

APRES

- Apports hydro-sodés et potassium
- La température est non interprétable (1ers jours)
- Surveillance fct renale, NFS, iono

AMPHOTÉRICINE B LIPOSOMALE : POSOLOGIE

- Doses de 3 à 5 mg/kg/j en fonction des indications
- Peut-on monter les doses d'Ambisome ?
 - Etude Ambiload, IFI prouvées ou probables : AmBisome 10 mg/kg/j vs 3 mg/kg 2 sem puis 3 mg/kg
 - 10 mg/kg (n=94), réponse=46%
 - 3 mg/kg (n=107), réponse= 50%
 - Néphrotoxicité et hypokaliémie plus fréquentes dans le bras 10 mg/kg
 - Etude AmbiZygo (10 mg/kg/j dans mucormycoses) : bénéfique si atteinte SNC

AMPHOTERICINE B

Amphotéricine B lisosomale (Ambisome) Intra-veineuse

Spectre large

« *carbapénème des ATF* »

- levures
- filamenteux
- dimorphiques

Résistances naturelles

- *Trichosporon*
- *C. lusitaniae*
- *A. terreus +/- flavus*
- *Scedosporium*
- *Dermatophytes*

Effets secondaires

- **Rénal : NTA / HypoK⁺ / Hypo Mg²⁺**
- Cytopénies
- Syndrome grippal

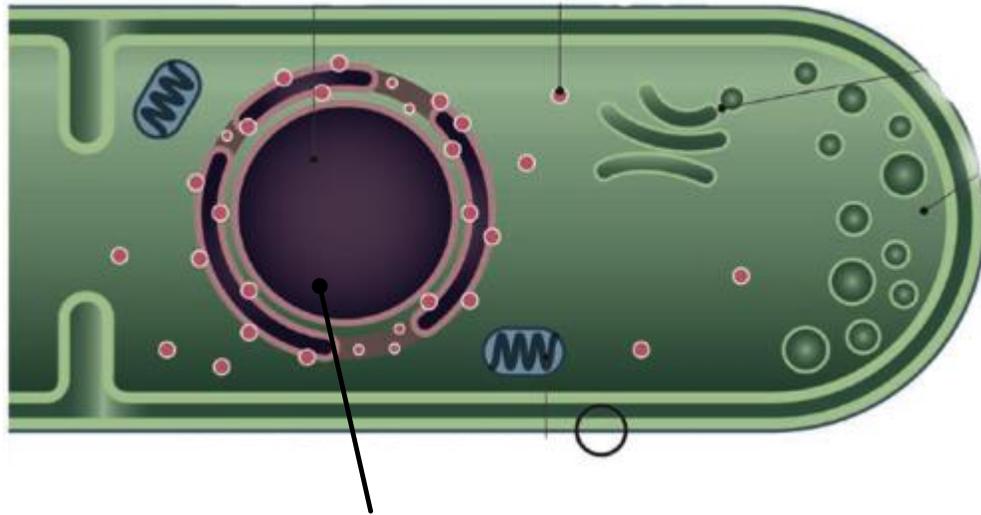
Précautions d'emploi

- Grossesse ok
- Pas de dosage
- Médicaments néphrotoxiques

Posologie :

- Standard 3 mg/Kg
- Mucorales : 5 mg/Kg
- Mucorales **SNC** : 10 mg/Kg

FLUCYTOSINE – 5FC



Synthèse d'ADN/ARN

Développement rapide de résistance =
utiliser en association (synergie !)

Conversion intracellulaire du
5FC en 5FU (cytosine
deaminase)

Majoration toxicité du 5FC si :

- conservation des flacons à
une température $> 25^{\circ}\text{C}$
(formation de 5FU)
- conversion intestinale en
5FU par la flore, après
induction par 5FU

FLUCYTOSINE – 5FC

Voie d'admin.	IV/PO
Biodisponibilité orale	Idem IV/PO, 90%
Dialysable	Oui, liaison aux protéines <10%
Elimination	Urinaire, non métabolisé Demi-vie 3-6h
Diffusion tissulaire	Bonne + dans LCS et urines
Posologie	100 mg /Kg / J en 4 prises
TDM - Dosage	Oui, entre 30-80 µg/mL (2 heures après prise)
Effets indésirables	dose-dépendants <ul style="list-style-type: none">• Digestives• Hépatiques• Cutanés• Hématologiques

FLUCYTOSINE

Flucytosine IV (Ancotil)

Spectre restreint

- levures (Candida et Cryptocoque)
- **Jamais monothérapie**

Résistances naturelles

nombreuses et acquisition rapide de résistance en monothérapie

Effets secondaires

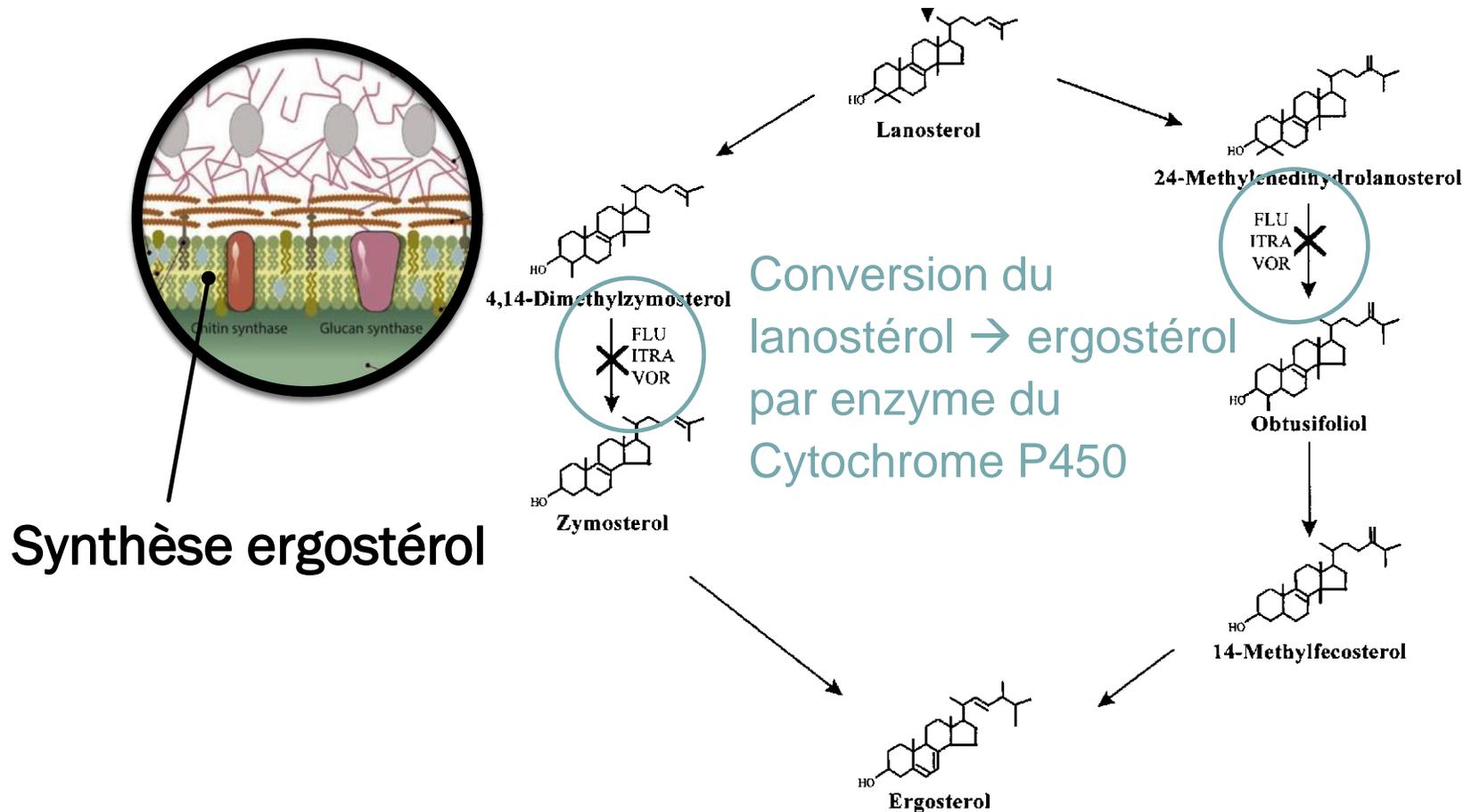
- **Hématologique +++**
- Digestifs

Précautions d'emploi

- ~~Grossesse~~
- Dosages efficacité / tolérance

AZOLÉS

Fluconazole, Voriconazole, Posaconazole, Itraconazole et isavuconazole (oral ou IV)

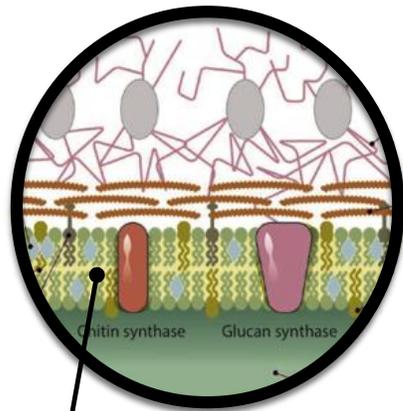


Les Azolés sont
Des inhibiteurs
Enzymatiques des
Cytochromes P450

Sauf isavuconazole
Oral ou IV ...

AZOLÉS

Fluconazole, Voriconazole, Posaconazole, Itraconazole et isavuconazole (oral ou IV)



Synthèse ergostérol

	3A4	2C9	2C19
Fluconazole		+	
Itraconazole	+		
Voriconazole	+	+	++
Posaconazole	+		

Les Azolés sont
Des inhibiteurs
Enzymatiques des
Cytochromes P450

Sauf isavuconazole
Oral ou IV ...

Variations Inter-individuelles et intra-indivuelles = TDM - dosage

AZOLÉS : PARAMÈTRES PHARMACO-CINETIQUES

	Fluconazole (Triflucan)	Voriconazole (Vfend)	Posaconazole (Noxafil)	Isavuconazole (Cresemba)
Voie d'admin.	IV/PO	IV/PO	IV/PO	IV /PO
Biodisponibilité	>90%	96%	Ok cp gastro résistant	>90%
Dialysable	+	+/-	-	-
	Liaison prot <10%	Liaison prot 58%	Liaison prot 98%	Liaison 98%
Métabolisation hépatique	Faible (10%)	95%	14%	85%
Elimination	Rénale 80% Demi-vie: 25h	Hépatique, urines<1% Demi-vie 6-9h	Biliaire Demi-vie 25-30h	Biliaire - fécale Demi vie 84h
Diffusion tissulaire	Concentration urinaire 90% LCS/sérum 60-80%	SNC , œil, foie, reins, poumon, os	foie, reins, poumon, os	Foie, reins, poumons, SNC, OS Urines ? <i>Mauvaise LCS</i>

AZOLÉS : SPECTRES EFFICACES

Levures

Fluconazole

- Levures
Candida spp (attention
C. Glabrata et C. tropicalis)
Cryptocoque

Filamenteux

Voriconazole

- Levures
Candida spp
- Filamenteux
Hyalo : Aspergillus,
fusarium,
scedosporium
Phae: Alternaria

Posaconazole

- Levures
Candida spp
- Dimorphiques
- Filamenteux
Hyalo : Aspergillus, fusarium, scedo
Phae: Alternaria
Mucorales (un peu)

Isavuconazole

- Filamenteux
Hyalo : Aspergillus
Phae:
Mucorales (un peu)

Dosage systématique : Posaconazole, Voriconazole, Isavuconazole

Effets indésirables : Toxicité hématologique, neurologique, hépatique et neurologique +++

Contre-indication pendant la grossesse

	Fluconazole (Triflucan)	Voriconazole (Vfend)	Posaconazole (Noxafil)	Isavuconazole (Cresemba)
Dose /j	J1 12 mg/Kg/J Puis 6 mg/Kg/J	J1 6 mg/kg/12h Puis 4 mg/Kg/12h	J1 300 mg x 2 Puis 300 mg x 1	J1-J2 200 mg x 3 Puis 200 mg X 1
Effet pH gastrique	Pas d'horaire par rapport aux repas	A jeun (2h av ou ap repas)	Indépendant si cp gastro résistant	Pas d'horaire
Objectif dosage	résiduel = 6-12 mg/L Pic = 60-80 mg/L	Résiduel: 1- 5,5 mg/L	Résiduel : - Curatif 1,2 mg/L - - prophy 0,7 mg/L	Résiduel : 1-5 mg/L
Formes IV Cyclodextrine		OUI	OUI	NON

CYCLODEXTRINE ET AZOLÉS

Hydroxypropyl - β cyclodextrine est un vecteur solubilisant les molécules lipidiques

- ADAPTATION RENALE NECESSAIRE car TOXICITE ++++
- Voriconazole IV et Posaconazole IV
- Non présent dans ISAVUCONAZOLE IV donc pas adaptation chez insuffisant rénale chronique

AZOLÉS : EFFETS SECONDAIRES PARTICULIERS

VORICONAZOLE ET TOXICITÉ

Phototoxicité 1 an



Kératose actinique 2 ans



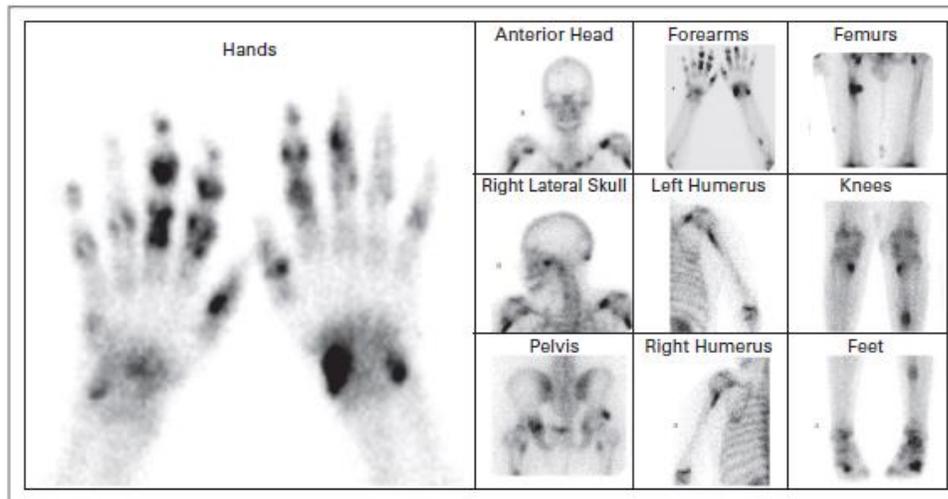
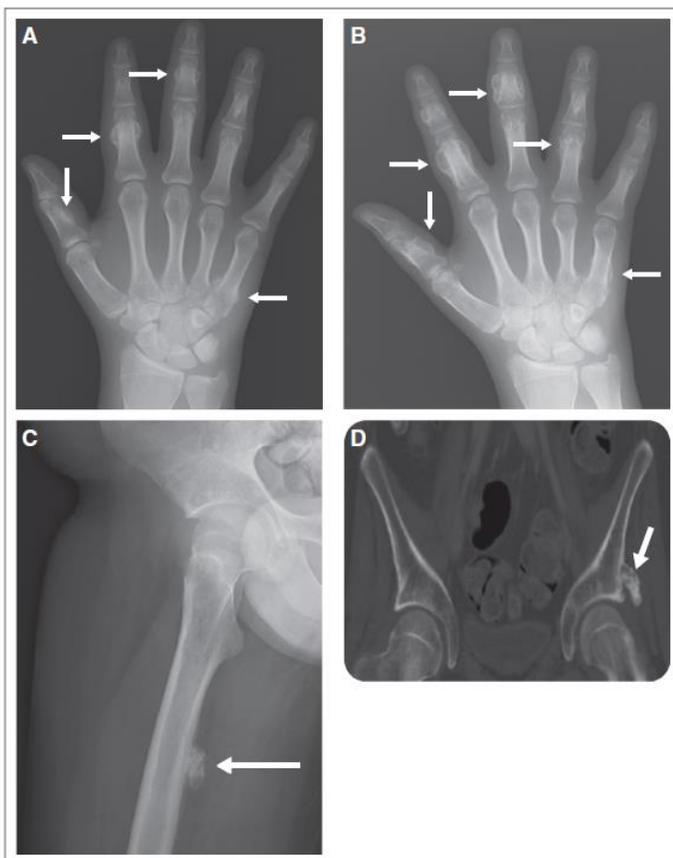
Cancers cutanés



- **Toxicité cutanée : étude VORISPEAU** : 17 cas de cancers épidermoïdes cutanés imputables au VCZ
 - zones photo-exposées, scalp ++ (67%)
 - Protection solaire, suivi dermatologique si traitement prolongé

AZOLÉS : EFFETS SECONDAIRES PARTICULIERS

Voriconazole & Fluorose-Périostite

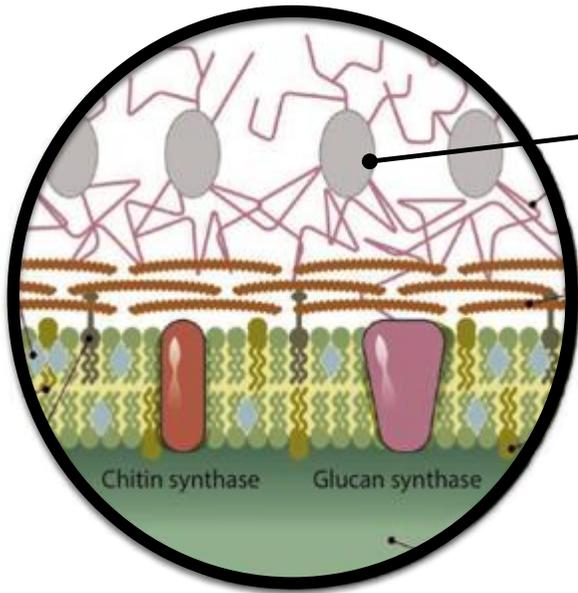


PTH-related protein, pmol/L	< 0.2	< 0.2	< 2.0
Vitamin D 25-OH, ng/mL	< 8	< 8	18-64
Vitamin D 1,25-OH, pg/mL	9.2	8.4	25-80
Urine N-telopeptide, nmol BCE/mmol	—	179	102-1,048
Voriconazole level, mg/mL	0.72	0.77	> 1
Fluoride level, $\mu\text{mol/L}$	—	24.3	1.4*

Abbreviations: BCE, bone collagen equivalent; PTH, parathyroid hormone.
*Toxic level > 15 $\mu\text{mol/L}$.

ECHINOCANDINES

Echinocandines : Caspofongine, Micafongine par voie IV



Synthèse B glucanes

- Action concentration dépendante
 - Fongicide sur les levures
 - Fongistatique sur les filamenteux
- Action post antifongique
- Action anti-biofilm

ECHINOCANDINES : PHARMACOCINÉTIQUE

Tableau 2 Paramètres pharmacocinétiques des différentes échinocandines [3,38–43].

Variable	Caspofungine 50 mg dose unique	Micafungine
<i>C_{max}</i> (mg/L)	7,64	4,95
<i>Biodisponibilité orale</i> (%)	1	2
<i>½ vie</i> (heures)	9–11	11–17
<i>Volume de distribution</i> (L/kg)	0,14	0,215–0,242
<i>AUC</i> (mgxh/L)	87,9–114,8	111,3
<i>Liaison protéique</i> (%)	96–97	99,8
<i>Métabolisme</i>	Hépatique	Hépatique
<i>Clairance totale</i> (mL/min/kg)	0,15	0,185
<i>Fraction inchangée dans les urines</i> (%)	1,4	0,7
<i>Élimination</i>	35 % fèces 41 % urines	40 % fèces < 15 % urines
<i>Ajustement si insuffisance rénale</i>	Pas de modification	Pas de modification
<i>Ajustement si insuffisance hépatique</i>		
Child-Pugh 5–6	Augmentation AUC	Pas de modification
Child-Pugh 7–9	Diminution dose à 35 mg/j	Pas de modification
Child-Pugh > 9	Pas de données	Pas de modification

C_{max} : concentration maximale ; *AUC* : Area Under the Curve (aire sous la courbe).

Pas dialysable

ECHINOCANDINES : INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Caspofungine	Micafungine
Baisse les taux de caspo - > augmentation posologie <ul style="list-style-type: none">• Rifampicine,• dexaméthasone• ARV• carbamazepine	
Baisse les taux sériques de tacrolimus de 20% → dosage FK506	Augmentation des taux sériques → dosages Ciclosporine sirolimus + 20% Nifedipine 18% Itraconazole 22%
Augmentation de l'hépatotoxicité de la ciclosporine sans modification des taux sériques	

ECHINOCHANDINES : SPECTRE

Pas de différence entre les échinocandines

Levures

- **Fongicides sur *Candida* spp** : *C. albicans*, *C. dublensis*, *C. glabrata*, *C. lipolytica*, *C. lusitaniae*, *C. tropicalis* → OK
Résistance : *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* ?
- **fongistatique sur *Aspergillus* spp** : *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *A. terreus*
- Activité sur les autres champignons moins bien définie

Trous du spectre

- ***C. neoformans***
- ***Rhodotorula* spp**
- ***Malassezia* spp**
- ***Trichosporon* spp**
- ***Mucorales* +++**

ECHINOCHANDINES : POSOLOGIES

	Caspofungine (Cancidas)	Micafungine (Micamine)
Dose /j IV	J1 70 mg puis 50mg/j Garder dose à 70mg/j si poids >80kg	<ul style="list-style-type: none">• Candidose invasive<ul style="list-style-type: none">➤ >40kg : 100 mg/j➤ ≤ 40kg : 2 mg/kg/j• candidose oesophagienne<ul style="list-style-type: none">➤ >40kg : 150 mg/j➤ ≤ 40kg : 3 mg/kg/j
Précautions d'emploi		Attention si altération préalable de la fct hépatique et chez enfant <1an

Pas de dosage des taux plasmatiques en pratique courante

CASPOFUNGINE : FORTES DOSES DANS LES CANDIDÉMIES

	Caspo 70/50 (n=104)	Caspo 150 (n=100)
Durée de ttt (j)	14.5	14.2
Effets indésirables	20 (19%)	19 (19%)
EI conduisant à un arrêt de ttt	2 (2%)	2 (2%)

Pas de différence entre les deux groupes en terme de tolérance et d'efficacité

CASPOFUNGINE EN SOINS CRITIQUES = DOSE POIDS ET DOSAGE

Caspofungin Weight-Based Dosing Supported by a Population Pharmacokinetic Model in Critically Ill Patients

© Anne-Grete Märtson,^a Kim C. M. van der Elst,^b Anette Veringa,^a Jan G. Zijlstra,^c Albertus Beishuizen,^d Tjip S. van der Werf,^{e,f} Jos G. W. Kosterink,^{a,g} Michael Neely,^h Jan-Willem Alffenaar^{a,i,j,k}

		PTA (%) by weight category and AUC (mg·h/liter)											
		0–24 h						48–72 h					
		50 kg		78 kg		120 kg		50 kg		78 kg		120 kg	
Loading dose	Maintenance dose	≥98	≥200	≥98	≥200	≥98	≥200	≥98	≥200	≥98	≥200	≥98	≥200
70 mg	50 mg	73	2	14	0	0	0	79	2	19	0	0	0
100 mg	70 mg	98	22	57	0	10	0	99	23	61	0	12	0
70 mg		73	2	14	0	0	0	98	15	53	0	11	0
100 mg		98	22	57	0	10	0	100	56	98	14	37	0

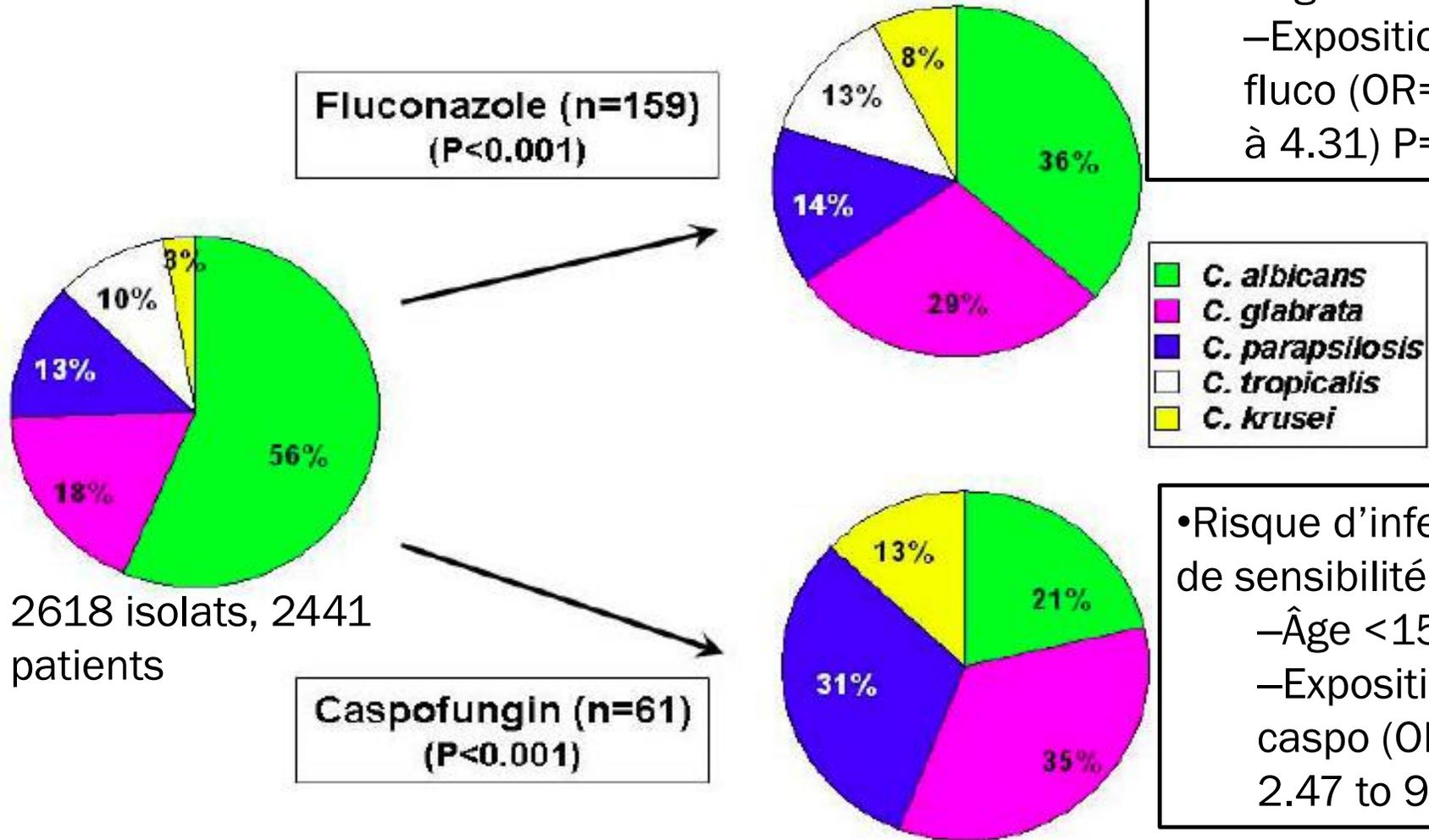
CASPOFUNGINE EN SOINS CRITIQUES = DOSE POIDS ET DOSAGE

Caspofungin Weight-Based Dosing Supported by a Population Pharmacokinetic Model in Critically Ill Patients

© Anne-Grete Märtson,^a Kim C. M. van der Elst,^b Anette Veringa,^a Jan G. Zijlstra,^c Albertus Beishuizen,^d Tjip S. van der Werf,^{e,f} Jos G. W. Kosterink,^{a,g} Michael Neely,^h Jan-Willem Alffenaar^{a,i,j,k}

		PTA (%) by AUC (mg-h/liter)											
		0-24 h		48-72 h		120-144 h		192-216 h		264-288 h		312-336 h	
Loading dose	Maintenance dose	≥98	≥200	≥98	≥200	≥98	≥200	≥98	≥200	≥98	≥200	≥98	≥200
2 mg/kg	1 mg/kg	98	21	91	6	88	5	89	5	89	5	89	5
1.5 mg/kg	1.25 mg/kg	83	3	99	13	100	16	100	17	100	18	100	18
2 mg/kg	1.25 mg/kg	98	21	100	15	100	16	100	17	100	18	100	18
1 mg/kg		22	0	77	2	88	5	89	5	89	5	89	5
1.5 mg/kg		83	3	100	25	100	31	100	33	100	33	100	33

Surveillance nationale des fongémies CNRMA
7 ans de suivi



•Risque d'infection à *Candida* de sensibilité réduite au fluco
 –Âge > 15 ans
 –Exposition récente au fluco (OR= 2.45; 95% (1.39 à 4.31) P= 0.002).

•Risque d'infection à *Candida* de sensibilité réduite à la caspo
 –Âge <15 ans
 –Exposition récente à la caspo (OR = 4.79; 95% CI(2.47 to 9.28); P < 0.001).

232 (= 10%) ont reçu un ttt antifongique dans les 30 jours

ECHINOCANDINES

Casposongine, Micafongine par voie IV

Spectre large

Fongicide : Candida

Fongistatique : Aspergillus

Effets secondaires

- Rash si perfusion trop rapide
- Toxicité hépatique de classe

Résistances naturelles

- Basidiomycètes (*Cryptocoque*, ...)
- Mucorales
- *Candida parapsilosis* (30%) et *guilliermondii*

Précautions d'emploi

- ~~Grossesse~~
- Pas de dosage
- Pas d'adaptation rénale
- cirrhose Child C

REZAFUNGINE : ECHINOCANDINES LONGUE DURÉE ACTION

Action sur les Candida = FUNGICIDE et
Aspergillus et Pneumocystis = FUNGISTATIQUE → prophylaxie hémato ?

1/2 vie : 130 heures

Meme CMI que Caspo sur ASpergG

Diffusion :

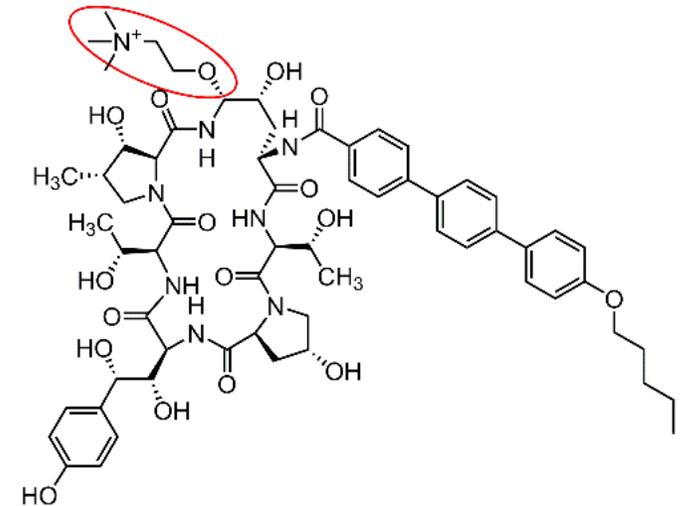
- 4xCMI : Poumon / Rein
- ?? Urinaire, LCS, SNC ?

Posologies

- 400 mg DC puis 200 mg / semaine
- Utilisable chez les insuffisants hépatiques CHILD C

Interactions médicamenteuses :

- Aucune avec Tacrolimus, statines et ARV



THE LANCET

ARTICLES | ONLINE FIRST

Rezafungin versus caspofungin for treatment of candidaemia and invasive candidiasis (ReSTORE): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised phase 3 trial

Prof George R Thompson III, MD • Prof Alex Soriano, PhD • Prof Oliver A Cornely, MD •

Prof Bart Jan Kullberg, MD • Prof Marin Kollef, MD • Prof Jose Vazquez, MD • et al. [Show all authors](#)

Published: November 25, 2022 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02324-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02324-8) • [Check for updates](#)

LE DOSAGE DES ANTI-FONGIQUES

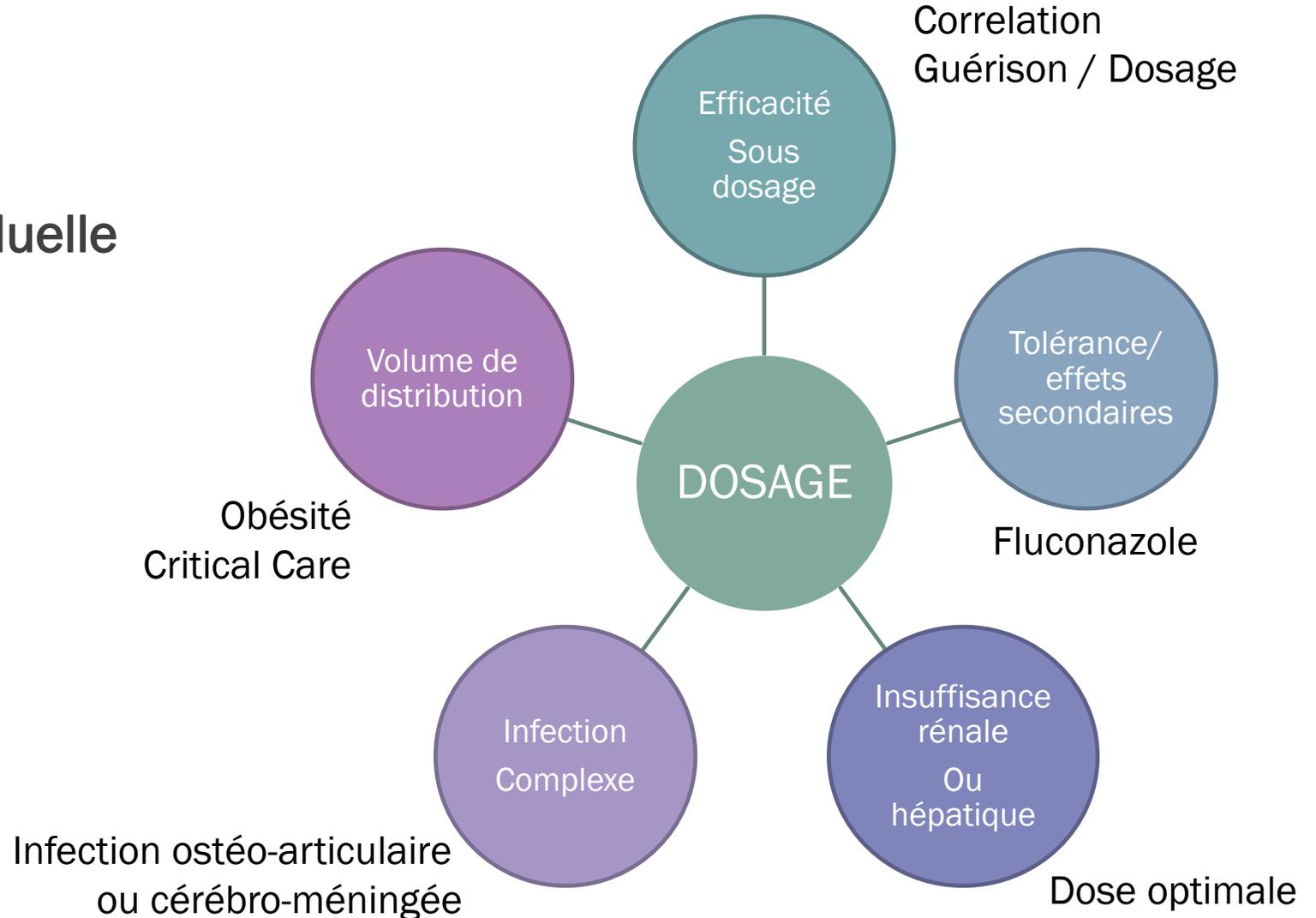
+++ PRIMORDIAL



Pourquoi doser les anti-infectieux ?

Variabilité inter- et intra-individuelle

- Absorption
- Elimination
- Liaison protéine
- Distribution
- Métabolisme
- Elimination



Azolés : Voriconazole et survenue infections fongiques invasives (IFI)

- Efficacité (> 2mg/):

- ✓ Traitement curatif des AI: transplanté organe solide:
Dosage prédictif du succès clinique (Smith et al, AAC, 2006)

- ✓ Traitement préventif des IFI : Survenue IFI si dose < 2 mg/L
(Trifilio et al, BMT, 2007)

	< 2 mg/L	> 2 mg/L
Echec	8 (44)	0 (0)
Succès	10 (66)	10 (100)

Smith et al, AAC, 2006

	< 2 mg/L	> 2 mg/L
Pas IFI	37 (86)	34 (100)
IFI	6 (14)	0 (0)

Trifilio et al, BMT, 2007

Azolés : Le dosage du voriconazole est obligatoire dans les infections fongiques invasives (IFI)

○ Efficacité (> 2mg/):

- ✓ Traitement curatif des AI: transplanté organe solide:
Dosage prédictif du succès clinique (Smith et al, AAC, 2006)

	< 2 mg/L	> 2 mg/L
Echec	8 (44)	0 (0)
Succès	10 (66)	10 (100)

Smith et al, AAC, 2006

- ✓ Traitement préventif des IFI : Survenue IFI si dose < 2 mg/L
(Trifilio et al, BMT, 2007)

	< 2 mg/L	> 2 mg/L
Pas IFI	37 (86)	34 (100)
IFI	6 (14)	0 (0)

Trifilio et al, BMT, 2007

- ✓ Aspergillose invasive :

Variable	Voriconazole trough blood level		P
	≤1 mg/L (n = 13)	>1 mg/L (n = 39)	
Voriconazole dosage, median mg/kg/day (range)			
Overall	7 (2.5–9)	8 (2–11)	NS
Intravenous	7.5 (7–8)	8 (6–11)	NS
Treatment success			
Overall	7 (54) ^a	34 (88)	.02

Pascual et al, CID, 2008

Azolés : Le dosage du voriconazole est obligatoire dans les IFI

The Effect of Therapeutic Drug Monitoring on Safety and Efficacy of Voriconazole in Invasive Fungal Infections: A Randomized Controlled Trial

Wan Beom Park,¹ Nak-Hyun Kim,¹ Kye-Hyung Kim,^{1a} Seung Hwan Lee,² Won-Seok Nam,² Seo Hyun Yoon,² Kyoung-Ho Song,¹ Pyoeng Gyun Choe,¹ Nam Joong Kim,¹ In-Jin Jang,² Myoung-don Oh,¹ and Kyung-Sang Yu²

Efficacité

	TDM (n = 37)	Non-TDM (n = 34)	P Value
Treatment success	30 (81)	20 (59)	.04
Complete response	21 (57)	13 (38)	.12
Partial response	9 (24)	7 (21)	.71
Stable response	1 (3)	2 (6)	.60
Treatment failure	6 (16)	12 (35)	.07

Azolés : Le dosage du voriconazole est obligatoire dans les IFI

The Effect of Therapeutic Drug Monitoring on Safety and Efficacy of Voriconazole in Invasive Fungal Infections: A Randomized Controlled Trial

Wan Beom Park,¹ Nak-Hyun Kim,¹ Kye-Hyung Kim,^{1a} Seung Hwan Lee,² Won-Seok Nam,² Seo Hyun Yoon,² Kyoung-Ho Song,¹ Pyoeng Gyun Choe,¹ Nam Joong Kim,¹ In-Jin Jang,² Myoung-don Oh,¹ and Kyung-Sang Yu²

Efficacité

	TDM (n = 37)	Non-TDM (n = 34)	P Value
Treatment success	30 (81)	20 (59)	.04
Complete response	21 (57)	13 (38)	.12
Partial response	9 (24)	7 (21)	.71
Stable response	1 (3)	2 (6)	.60
Treatment failure	6 (16)	12 (35)	.07

Tolérance

	TDM (n = 55)	Non-TDM (n = 53)	P Value
Possible or stronger relationship			
All events	23 (42)	22 (42)	.97 ^a
Elevation of hepatic enzymes	15 (27)	14 (26)	.92 ^a
Encephalopathy ^b	8 (15)	7 (13)	.84 ^a
Others ^c	5 (9)	8 (15)	.34 ^a
Severe events	7 (13)	5 (9)	.586 ^a
Elevation of hepatic enzymes	4 (7)	3 (6)	>.99 ^d
Encephalopathy	2 (4)	0	.49 ^d
Others	2 (4)	2 (4)	>.99 ^d
Probable or likely relationship			
All events	12 (22)	9 (17)	.53 ^a
Elevation of hepatic enzymes	3 (6)	4 (8)	.71 ^d
Encephalopathy	6 (11)	5 (9)	.80 ^a
Others	3 (6)	2 (4)	>.99 ^d
Severe events	2 (4)	2 (4)	>.99 ^d
Elevation of hepatic enzymes	0	1 (2)	.49 ^d
Encephalopathy	1 (2)	0	>.99 ^d
Others	1 (2)	1 (2)	>.99 ^d
Drug discontinuation due to adverse events	2 (4)	9 (17)	.02 ^a

Cible Voriconazole sang : [1– 5,5]

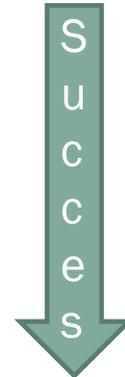
Azolés : Le dosage du Posaconazole est obligatoire dans les IFI

Treatment of Invasive Aspergillosis with Posaconazole in Patients Who Are Refractory to or Intolerant of Conventional Therapy: An Externally Controlled Trial

Thomas J. Walsh,¹ Issam Raad,² Thomas F. Patterson,⁴ Pranatharthi Chandrasekar,⁵ Gerald R. Donowitz,⁶ Richard Graybill,⁴ Reginald E. Greene,⁷ Ray Hachem,³ Susan Hadley,⁸ Raoul Herbrecht,¹⁶ Amelia Langston,⁹

Efficacité

Quartile	No. of subjects ^a	Plasma C _{max}		Plasma C _{avg}		No. (%) of responders
		Mean ng/mL	CV, %	Mean ng/mL	CV, %	
1	17	142	51	134	45	4 (24)
2	17	467	27	411	21	9 (53)
3	17	852	15	719	12	9 (53)
4	16	1480	16	1250	28	12 (75)



Cibles Posaconazole sang :

✓ Préventif : > 0,7 mg/L

✓ Curatif : > 1,2 mg/L

TAKE HOME MESSAGES : DOSAGES ANTIFONGIQUES



Dosages obligatoires
pour les Azolés



Pas d'intérêt dosages :
echinocandines et
amphotéricine B



Efficacité si dosage
dans les cibles



Toxicité plus fréquentes
lors des surdosages



Ne pas doser =
efficacité inconnue



Si dosage étonnant :
Evaluation
métabolisme CYP2C19
et CYP3A4



POLE DE BIOLOGIE PATHOLOGIE GENETIQUE

Chef de Pôle : Pr Thierry BROUSSEAU

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 CLINIQUE GENETIQUE
 HEMATOLOGIE TRANSFUSION
 PRESTATIONS COMMUNES

P.P. PIENY
 P.F. PETIE
 P.S. SUSEN
 P.B. SENDO
 D.A. TOURNOIS

PATHOLOGIE
 GENETIQUE MEDICALE
 NEUROLOGIE
 BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION

P.Y. LELEUVERRE
 P.C. ROCHE-LESTIENNE
 P.H. LAMBLETTE
 D.V. LEFEBVRE-KHUL

Adresse postale : Bld du Professeur Jules Leclercq - CS 70001 59037 LILLE CEDEX
 Accueil général : 03 20 44 54 54

Réservation échelle 100 : Rue Paul Neyron - 59037 LILLE CEDEX
 Secrétariat médical : 03 20 44 45 55

MYCOLOGIE CONVENTIONNELLE

Nature du prélèvement

Aspiration bronchique sous fibroscopie

Examen direct :

Négatif

Culture/identification :

Scopulariopsis sp. : peu nombreuses colonies (CEW)
 Souche envoyée au Centre National de Référence des Mycoses invasives pour expertise.

Antifongogramme

1. *Scopulariopsis* sp.

	Résultat	CFU en mg/L
Azols		
Voriconazole	Résistant	>32
Posaconazole	Résistant	>32
Itraconazole	Résistant	>32
Isavuconazole	Résistant	>32
Echinocandines		
Caspofongine	Résistant	>32
Polymères		
Amphotéricine B	Résistant	>32

Techniques mycologiques utilisées : Cultures sur milieu chromogénique et Sabouraud. Hémo-cultures sur *Blaccm Mycosis IGF* (Beckton Dickinson)
 Lesures - Identification par spectrométrie de masse (Microfluor-Blocker)

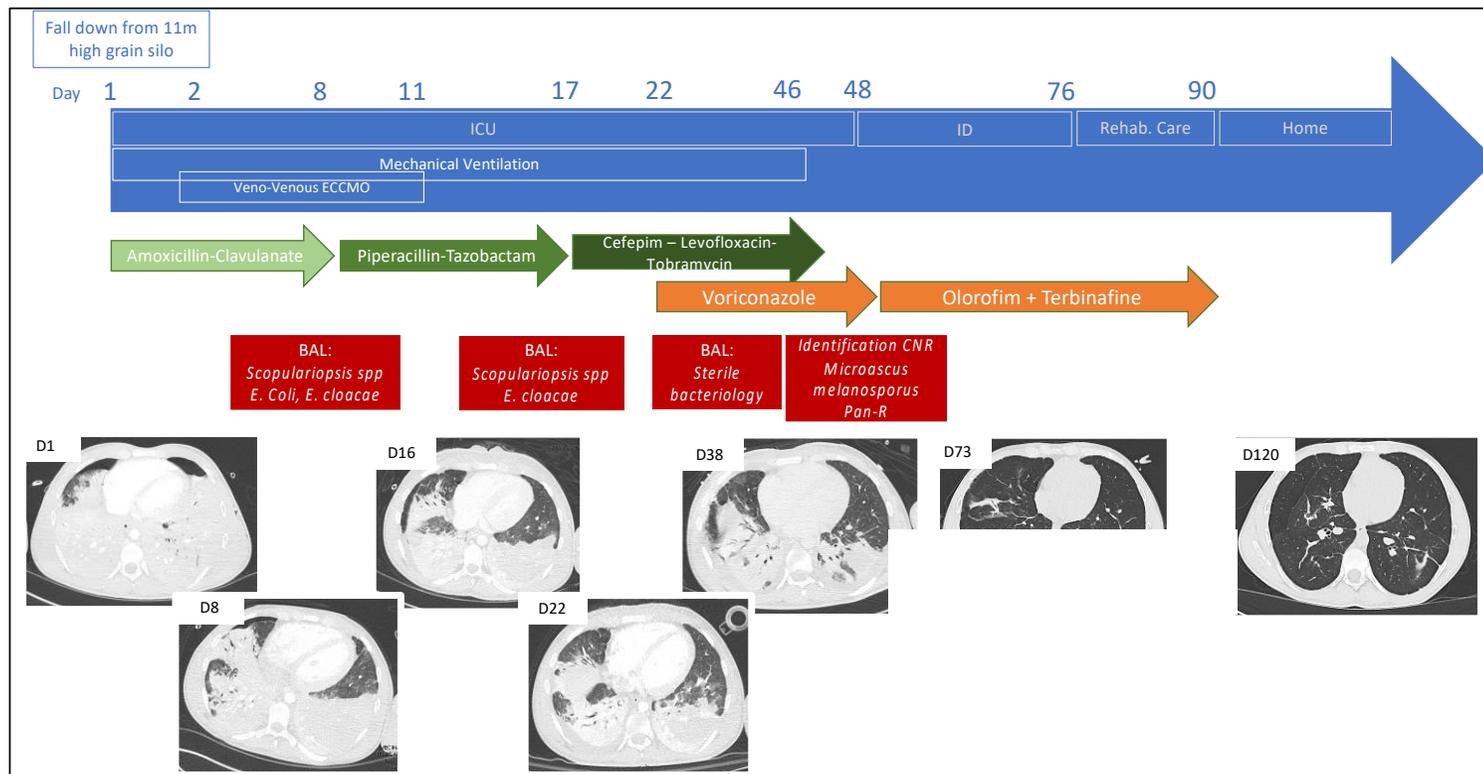
Validé par (CEW) Pauline COULON Assistante spécialiste

Identification moléculaire des champignons

Résultats du séquençage et de la recherche de similarité par le programme

Bilan:

Séquençage de la fraction 28S par le couple d'amorces NL14 : absence de discrimination suffisante entre *Scopulariopsis* (99,83% d'identité avec la séquence LN850826.1 (souche CBS) de *Scopulariopsis brumptii*) et *Microascus* (99,83% d'identité avec la séquence LN850827.1 (souche CBS) de *Microascus charitatus*).



(8/14)



POLE DE BIOLOGIE PATHOLOGIE GENETIQUE
 Chef de Pôle : Pr Thierry BROUSSEAU

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 CLINIQUE GENETIQUE
 HEMATOLOGIE TRANSFUSION
 MICROBIOLOGIE
 PRESTATIONS COMMUNES

P.P. PIENY
 P.F. PETIE
 Ph.S. SUSEN
 Ph.B. SENDO
 D.A. TOURNAYS

PATHOLOGIE GENETIQUE MEDICALE
 MICROBIOLOGIE
 BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION

P.Y.E. LEBEURRE
 Ph.C. ROCHE-LESTIENNE
 Ph.H. LAHALETTE
 Dr V. LEFEVRE-KHILL

Adresse postale : Bld du Professeur Jules Leclercq - CS 70001 59037 LILLE CEDEX
 Accueil général : 03 20 44 54 54

Réception échellière : Rue Paul Neyron - 59037 LILLE CEDEX
 Secrétariat médical : 03 20 44 45 55

MYCOLOGIE CONVENTIONNELLE

Nature du prélèvement
 Examen direct : Aspiration bronchique sous fibroscopie
 Négatif

Culture/identification :
Scopulariopsis sp. : peu nombreuses colonies (CEW)
 Souche envoyée au Centre National de Référence des Mycoses invasives pour expertise.

Antifongogramme
 1. *Scopulariopsis sp.*

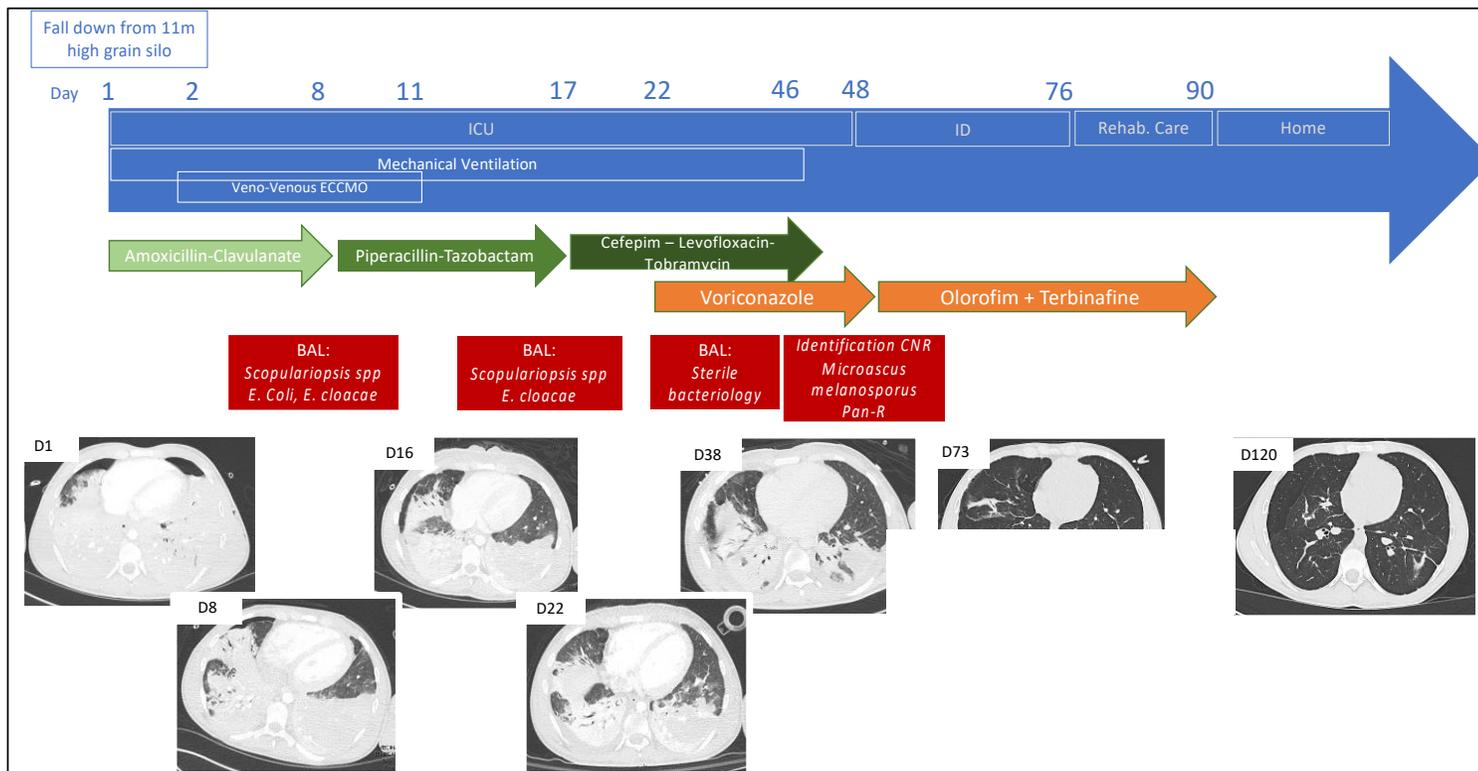
	Résultat	CMI en mg/L
Azols		
Voriconazole	Résistant	>32
Posaconazole	Résistant	>32
Itraconazole	Résistant	>32
Isavuconazole	Résistant	>32
Echinocandines		
Caspofongine	Résistant	>32
Polyénes		
Amphotéricine B	Résistant	>32

Techniques mycologiques utilisées : Cultures sur milieu chromogénique et Sabouraud. Hémo-cultures sur illicon Mycosis IGF (Beckton Dickinson)
 Lesures : identification par spectrométrie de masse (Microbio.Braker)

Validé par (CEW) Pauline COULON Assistante spécialiste

Identification moléculaire des champignons

Résultats du séquençage et de la recherche de similarité par le programme Blast:
 Séquençage de la fraction 28S par le couple d'amorces NL14 : absence de discrimination suffisante entre *Scopulariopsis* (99,83% d'identité avec la séquence LN850826.1 (souche CBS) de *Scopulariopsis brumptii*) et *Microascus* (99,83% d'identité avec la séquence LN850827.1 (souche CBS) de *Microascus charlarus*).



EMERGING INFECTIOUS DISEASES®

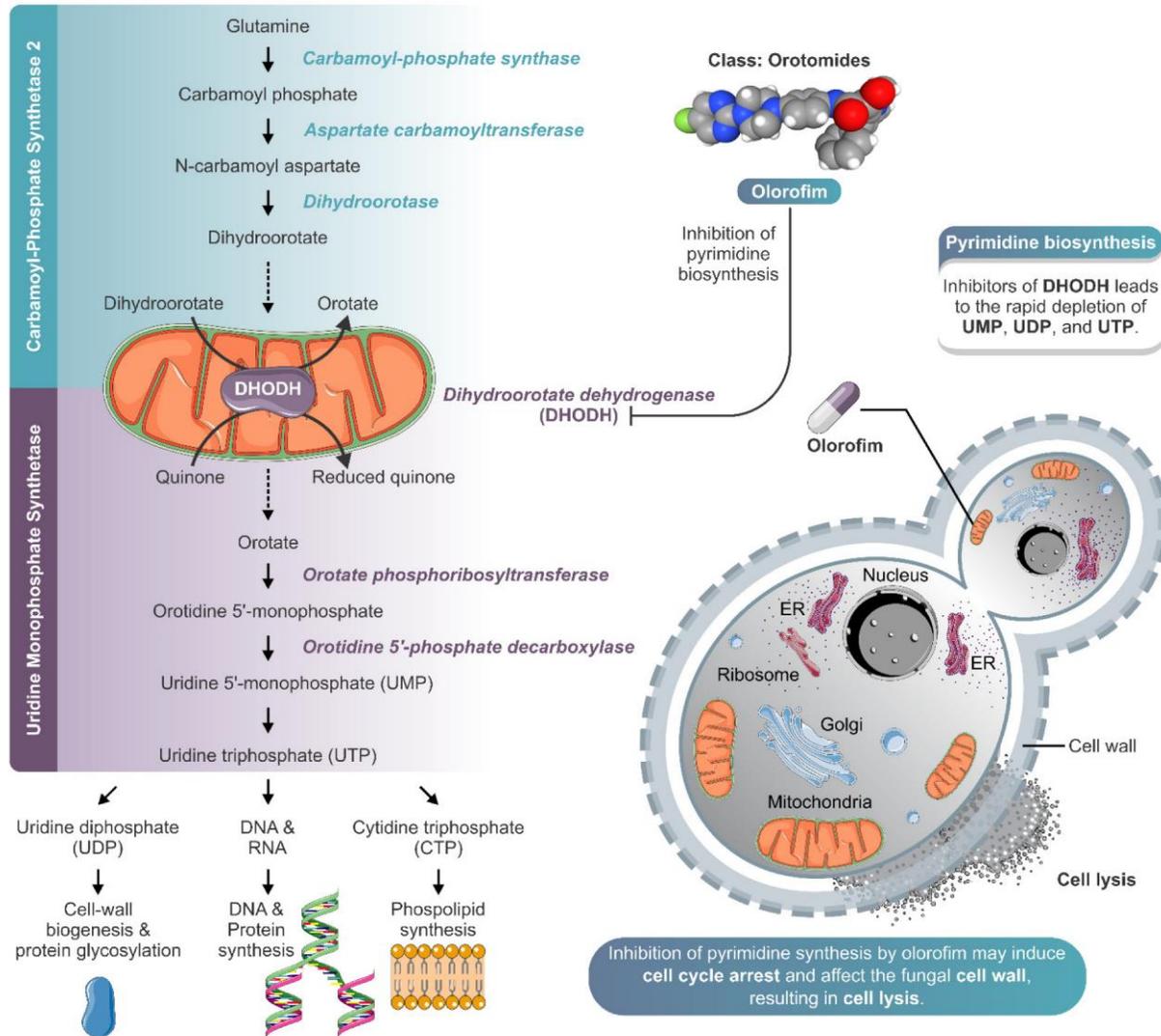
Research Letter

Refractory *Microascus* Bronchopulmonary Infection Treated with Olorofim, France

Emmanuel Faure, Olivier Brugière, Sylvie Colin de Verdiere, Fanny Vuotto, Lucie Limousin, Emilie Cardot, Camille Cordier, Pauline Coulon, Dea Garcia-Hermoso, Olivier Lortholary, and Fanny Lanternier

Author affiliations: Université de Lille, Lille, France (E. Faure); Centre Hospitalier Régional Universitaire Lille, Lille (E. Faure, F. Vuotto, C. Cordier, P. Coulon); Hôpital Foch, Suresnes, France (O. Brugière, S. Colin de Verdière, L. Limousin, E. Cardot); Institut Pasteur, Paris, France (D. Garcia-Hermoso, O. Lortholary, F. Lanternier); University Hospital Necker for Sick Children, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris (O. Lortholary, F. Lanternier)

OLOROFIM : Premier membre de la famille des inhibiteurs de la DHODH



Forme orale : 90 mg x 2 puis 90 mg / J
Très bonne tolérance

Essai en cours au CHU de Lille sur Aspergillose invasive résistante aux azolés

Sensibilité in vitro :

- **Moisissures résistantes et émergentes:**
 - Lamentospora
 - Scedosporium
 - Aspergillus (y compris R-azolés et R-amphoB)
 - Scopulariopsis
 - Microascus
- **Pas d'activité sur mucorales et Levures**
- **Fusarium : selon espèce**

NEW DRUGS IN THE PIPELINE

OLOROFIM : CORDYCEPS

INCLUDED

- Era of
- Global Warming & Climate Change
- Pandemic Threat
- Outbreak of Fungal infection

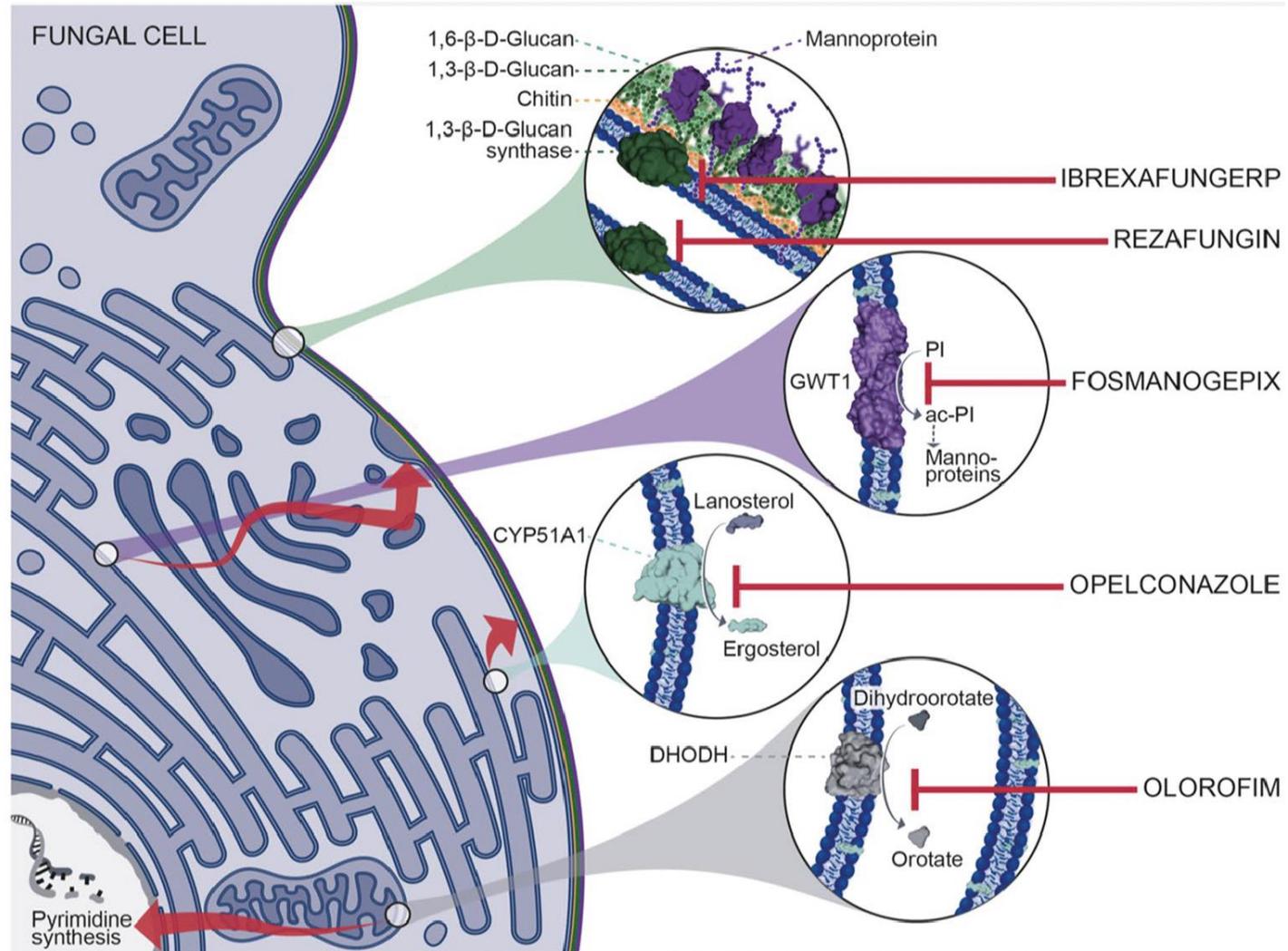


DOWNPAIN



NEW DRUGS IN THE PIPELINE

MECHANISMS OF ACTION



HOW I MAY USE THE NEW DRUGS FROM THE PIPELINE ? (PERSONAL POINT OF VIEW)

	Echinocandin & Azole Resistant <i>Candida spp</i>	Azole-Resistant <i>Aspergillus spp</i>			Emergent & rare moulds	Cordyceps-hijacked zombie
		Curatif	Sauvetage	Prophylaxie		
Ibrexafungerp	Green	Red	bithérapie	Grey	Red	Red
Manogepix	Green	Green	Grey	Grey	+ L-Amb for Mucorales	Red
Opelconazole	Red	Respiratory	bithérapie	Green	Red	Red
Olorofim	Red	Green	Grey	Grey	Green	Green